Aus der chirurgischen Klinik der Universität München
Vorstand: Geheimrat Professor Dr. Sauerbruch.

Ueber die therapeutische Beeinflussung der Avertinnarkose und ihrer Komplikationen.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

verfaßt und einer hohen medizinischen Fakultät der
Bayerischen Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Dr. phil. H. E. HEISS

München 1928

Meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Geheimrat
Professor Dr. Richard W i l l s t ä t t e r
in Dankbarkeit gewidmet.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Die alte Methode Justus von Liebigs, der Einwirkung von Chlorkalk auf Aethylalkohol führt unter Intermediärbildung des Trichloracetaldehyds = Chloral und dessen hydrolytischer Spaltung zum Chloroform und ameisensaurem Salz. Leider führt kein präparativer Weg zur ersten Stufe, zum Trichloralkohol; denn Chlorierung und Oxydation gehen Hand in Hand.

Ein genialer Gedanke RICHARD WILLSTAETTERS löste dieses Problem nach dem uralten Vorbilde der Indigoküpebereitung auf dem Wege der Gärung. Es ist interessant, dass Theophrastus - Bombastus Paracelsus zur Herstellung von Arzneitränken sich der Reduktionskraft gärender Zuckerlösungen bediente. Nach Gewöhnung der Hefen an das Chloral resp. die Bromverbindung gelingt die Umsetzung zu den entsprechenden halogenisierten Alkoholen :

$Cl_3C.CHO$ -- $Cl_3C.CH_2OH$. (Trichloraethylalkohol)

Das Urethan dieses Derivats stellt das Voluntal, ein geschätztes Schlafmittel dar, die analoge Tribromverbindung aber ist das

AVERTIN.

Dieses Molekül, dessen terminale narkotische Gruppen dem primitiven Bilde eines Ehrlich'schen Ambozeptors gleichen und das seinem Löslichkeitskoeffizienten nach etwa die Mitte zwischen Narkotikum und Schlafmittel hält, führte zur Schaffung der modernsten Art der Rektalnarkose. "Gibt es auch heute noch keine schonendere Art, narkotisiert zu werden" (E.Kreuter), so treten bei der Anstrebung der Vollnarkose nicht selten unberechenbare Zwischenfälle, besonders Asphyxien und Kollapse von mehrminder bedrohlichem Charakter auf. Nicht immer ist therapeutisches Handeln diesen Zuständen gewachsen gewesen (Lit. 1 bis 19).

Der prinzipielle Unterschied zwischen der alteingebürgerten Inhalationsnarkose und dem Avertineinlauf besteht eben darin, dass bei letzterem sehr oft die volle narkotische Dosis auf einmal, in einer irreversiblen Form appliziert wird. Somit fehlt die zeitliche Dosierbarkeit und Möglichkeit der Unterbrechung wie bei der Inhalationsnarkose. Dem Vorzug, dass der Patient in wohltätigem Nachschlaf den ersten Wundschmerz verschläft, stehen gegenüber eine Reihe von individuellen Faktoren: die unberechenbare Resorptionsfähigkeit der Darmschleimhaut, wechselnde Entgiftungs- und Ausscheidungsgeschwindigkeiten sowie direkte Idiosynkrasien.

Schon Göcke (7) hat durch Verwendung von Tröpfcheneinläufen durch fraktionierte Darreichung versucht, die Nachführung und damit die Narkosetiefe zu beherrschen; doch erst W. STRAUB's Arbeiten (20) haben die Resorptionsverhältnisse im Rektum sowie die Pharmakologie dieses Mittels eingehendst erforscht und neue Wege gewiesen. Sieht man von der fast ungefährlichen Avertinbasisnarkose ab, und fasst das Gebiet der höheren Dosierung ins Auge, so erscheint es von allergrösster Wichtigkeit, den natürlichen Entgiftungsvorgang z.B. durch Eliminierung des Avertins, zu beeinflussen und damit das Erwachen zu beschleunigen oder wenigstens symptomatisch alle bedrohlichen Zwischenfälle vonseiten der Atmung und der Vasomotorik wirksam anzugehen.

Die Möglichkeit, dieses wichtige und reizvolle Problem zu untersuchen, verdanke ich dem Entgegenkommen des Herrn Geheimrat WILLSTAETTER, Herrn Geheimrat STRAUB, Herrn Professor LEBSCHE und nicht zuletzt Herrn Geheimrat SAUERBRUCH, in dessen Laboratorien der grösste Teil der nachfolgenden Tierversuche durchgeführt wurde.

Die Arbeit zerfällt in drei, genetisch verbundene Teile, resp. Fragestellungen:

A) Beeinflussung der Resorption des Avertins,
B) des Entgiftungsvorgangs,
C) in das Studium der pharmakodynamischen Effekte auf den avertinnarkotisierten Organismus.

A. Lösungsmittel.

Der Leitgedanke war, unter gleichzeitiger Steigerung der Resorptionsgeschwindigkeit den Dickdarm zu schützen, ferner den Lösungsvorgang bequemer zu gestalten; denn für den Menschen beträgt die wässerige Lösung (wegen der geringen Wasserlöslichkeit des Av.) pro Narkose ca. 1/4 Ltr. und wird daher ohne Butzengeiger'sches Rohr nicht selten abgepresst.

1,5 gr. Avertin in 2 cm^3 Aether gelöst (0,5 gr. pro Kilo Kaninchen) geben subcutan und intraperitoneal eine vorzügliche Narkose, während intravenös die, in wässeriger Lösung sonst tolerierten 0,o8 gr. Av. pro Kilo wegen Überschreitung der Grenzkonzentration den plötzlichen Exitus herbeiführen. Leider ist die praktisch unbegrenzte Löslichkeit des Av. in Aether beim Menschen nicht anwendbar.

H.GRAF (21) benützte das Olivenöl als Vehikel für das Av. beim Hunde erfolgreich. Auch ich verwandte die grosse Lipoiklöslichkeit des Av. zum doppelten Effekt: Schutz der Darmschleimhaut und Erhöhung der Resorptionsgeschwindigkeit, indem ich feinste Cottonöl-Dispersionen, zuletzt Kuhmilch zu diesem Zwecke verwandte. Um Entmischungen zu vermeiden, empfiehlt es sich, die Wasserstoffionenkonzentration des Solvens und der Avertinlösung (Zusatz von ganz wenig Ammoniak) aufeinander abzustimmen. (Eine 3%ige Avertinlösung hat bei Zimmertemperatur eine PH = 6,41). Die Versuche verliefen beim Kaninchen durchaus zufriedenstellend.

O. NORDMANN (4) hat 1%igen Salepschleim zum gleichen Zwecke gebraucht. Nach meinen Beobachtungen löst sich das Avertin auch in konzentrierten Na-Salicylatlösungen, in Paraldehyd vorzüglich; leider weniger gut, nach dem Choleinsäureprinzip, in Na-Desoxycholatlösungen. Tierversuche, ausser mit letzteren, welche nur bei subcutaner und intraperitonealer Applikation befriedigten, habe ich nicht ausgeführt.

B. Versuche zur Beeinflussung des Entgiftungsvorgangs.

Mannigfaltig sind die Wege, deren sich der Organismus zur Entfernung körperfremder Stoffe bedient. Ein Teil derselben wird durch die Nieren, den Darm, durch die Magenschleimhaut, durch die Lunge, die Milch-, Speichel- und Schweissdrüsen entfernt, ein anderer in Form schwerer resorbierbarer oder unlöslicher Verbindungen deponiert oder langsam ausgeschieden, eine grosse Gruppe, zu welcher auch das Av. zu rechnen ist, wird in bewunderswerter Weise durch oxydative oder reduktive Prozesse, Entmethylierung, Spaltung oder Paarung erst ganz oder teilweise entgiftet und nierengerecht gemacht.

Die drei, mit Vorliebe vom Organismus verwandten Schutzstoffe, welche zur Paarung mit den giftigen Stoffwechselprodukten oder körperfremden Giften dienen, sind das Glykokoll und mit ihm wohl noch andere Aminosäuren, die Schwefelsäure und die Glukuronsäure.

$(NH_2).CH_2 = COOH$ = Glykokoll
H_2SO_4 = Schwefelsäure
$COOH.(CHOH)_4.CHO$ = Glukuronsäure, ein nahes Derivat des Traubenzuckers

Schon Lothar WOEHLER (22), Liebigs Freund zeigte, dass die Benzoesäure im Tierkörper (Pferd) mit Glykokoll zur Hippursäure gepaart und ausgeschieden wird, sowie das Toluol nach oxydativer Umwandlung in Benzoesäure (Schultzen und Naunyn, Munk), (23,24). In analoger Weise verlässt die Salicylsäure als Oxyhippursäure den Körper (25,26).

Zahllos sind die Stoffe, welche der Kopplung mit Schwefelsäure unterliegen; als Paaradigmen seien Benzol, Phenol, Acetanilid, Indol und Skatol angeführt (23 bis 30).

Parallel mit diesen Paarungen oder autonom, geht diejenige mit dem dritten Schutzstoff, der Glukuronsäure.

Eines der schönsten Beispiele für das kunstvolle Vorgehen des Organismus bei der Entgiftung stellt das Chloralhydrat dar (v.Mehring, 31,32). Der Körper reduziert es zunächst zum Trichloraethylalkohol, dem Chloranalogon des Avertins, dann erst erfolgt nach Herstellung der alkoholischen Hydroxylgruppe (OH) wie üblich, die Verknüpfung mit dem Zuckerrest. Diese Mühe braucht sich der Organismus mit dem Av. nicht mehr zu geben; denn es ist an sich präformiert zur Paarung.

Nach EICHHOLTZ soll angeblich alles Av. in kürzester Zeit (z.B. beim Kaninchen nach intrav. Applik. von o,12 bis o,16 gr. in spätestens 1 Std.) den Körper als Glukuronsäurepaarling, also als Tribromaethylglukuronsäure (Urobromalsäure) im Harn ausgeschieden werden. (33, 34). Doch ist dies sicher nicht die einzige Art, in welcher sich der Körper des Eindringlings erledigt; denn sonst müsste die Aufarbeitung der Avertinharne ganz andere Ausbeuten an Glukuronsäurepaarlingen ergeben (Conf. Arbeiten von H. Prof. W. FORST im Pharmakol.Instit. v. Herrn Geh.Rat STRAUB).

Lange vor der Avertinära haben mein Bruder (Hyg.Instit.Erlangen) und ich zunächst am chloralisierten Tiere, dann im Selbstversuch (1919) es unternommen, diese Entgiftungsvorgänge zu beeinflussen und messend zu verfolgen.

Zucker- und Glukuronsäure als Giftangeln: Angewandt wurden zuerst hypertonische, sterile Glukoselösungen (bis 30%), später 15 bis 20% Calorose in Normosal, welche intrav. appliziert, durch Massenwirkung resp. Überschwemmung mit Zucker dem entgiftenden Organ (Leber) Gelegenheit bieten sollten, leichter die Entgiftung zu bewerkstelligen, werden doch Pilzgifte damit prompt unschädlich gemacht. Der Effekt war, selbst beim Übergang zu reinen Salzen der Glukuronsäure nicht eindeutig positiv im Sinne einer Verkürzung der Narkosedauer, als deren Ende wir das Wiederauftreten der Cornealreflexe beim Kaninchen nahmen.

Diese aktive antidotische Therapie wurde dann am avertinnarkotisierten Kaninchen derart weitergeführt, dass die Tiere die Zuckerspritze gleichzeitig oder zehn Minuten vor der Avertingabe erhielten. Die normale Narkosedauer war durch Vor- und Nachversuche festgestellt worden (conf.experim.Teil, Versuch 1 bis 4).

Leider war die Narkosedauer, entgegen den Erwartungen, nicht nennenswert beeinflussbar, doch glaube ich, dass in zwei Fällen von Überdosierung der gute Verlauf und Ausgang der Narkose der Zuckervorbehandlung zuzuschreiben ist, da die Kontrolltiere nur durch künstliche Atmung und Stryphnon=Y-Stoff gerettet wurden. Quantitativ konnte die Glukuronsäurepaarung nicht verfolgt werden.

Die nächsten Versuche beschäftigten sich mit reiner Glukuronsäure (16,5 gr.), welche im Selbstversuch durch Mentholfütterung gewonnen worden und nach F. EHRLICH gespalten worden war. Erst später ist mir die einfache Darstellung durch Reduktion von Zuckersäurelakton mit Aluminiumamalgam in Anlehnung an die Methode von E. Fischer & Co. Piloty in praep. Masstabe geglückt.

Auf ein Mol.Avertin (282) berechnen sich für 1,5 gr. Avertin ca. 1 gr. Gluk.-Säure, gelöst in adaequater Menge Natriumbicarbonatlösung. Im 1. Versuche wurde die 5fache berechnete Menge, im 2. die 10 fache an Gluk.-Säure bezügl. Av. verwandt, doch blieb die Narkosedauer, die mein Indikator war, im wesentlichen gleich. Auch Galakturonsäure und Polygalakturonsäuren, nach dem Chlordioxydverfahren, führten nur zu Misserfolgen (exp.Teil, Vers 5 bis 10).

Es dürfte somit als erwiesen gelten, dass die Hebung des Blutzucker- resp. Glukuronsäurespiegels keinen wesentlichen Einfluss auf die Entgiftungsvorgänge auszuüben vermag. Es dürfte daher weniger auf das Angebot der Zucker- resp. Gluk.-Säure, sondern mehr auf die Beeinflussung der Kopplungs- oder Oxydationsreaktion in der Leber selbst ankommen. Emil FISCHER (35) nahm bekanntlich an, dass die Glukuronsäurepaarung in der Weise erfolgt, dass zunächst unter H2O-Austritt die Umsetzung des zu entgiftenden Stoffes mit dem Zucker erfolgt und erst sekundär die Oxydation des Glukosids an seiner endständigen CH_2OH Gruppe zu COOH, angreift.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547414_0033

Versuche zur Entgiftung durch Aktivierung der Leber-Glykogenolyse.

Aus vielen Versuchen kennt man die Leber (u.Skelettmuskeln) als Glykogenspeicher. So war es naheliegend, anzunehmen, dass im Falle einer Entgiftung durch die Leberamylase das Glykogen partiell mobilisiert werde, worauf an Ort und Stelle selbst dann die Paarung und Oxydation erfolgt. Zur Prüfung dieser Theorie wurde versucht, die Glykogenolyse in der Leber selbst durch hormonale Reizstoffe zu aktivieren. Der bekannte Zuckerstich Cl. Bernard's und die daraus resultierende, sympathisch bedingte Adrenalinglykosurie, sowie die Therapie der Salvarsanidiosynkrasien durch Adrenalininjektion boten dafür die wissenschaftliche Grundlage.

Mit dem Antagonisten des Insulins, dem l-Adrenalin selbst, habe ich zum Zwecke der Avertinentgiftung nicht gearbeitet, obgleich die optische Konfiguration von ausschlaggebender Bedeutung sein kann, sondern mit seinem synthetischen Vorprodukt, einem Aminoketon, dem Methylaminoacetobrenzkatechin. H.H. MEYER hat diesen Stoff, das Stryphnon (= Y-Stoff) eingehend pharmakologisch geprüft und seine Überführung in die Praxis damit inauguriert.

Es zeigte sich, dass bei prophylaktischer Anwendung von Y ein ausgesprochener antidotischer Effekt dergestalt eintrat, dass das Versuchstier überhaupt keine Anzeichen einer Narkose aufwies, trotzdem im Parallelversuche ein zweites gleichbehandeltes Tier der letalen Dosis erlag.

Das "geschützte" Tier hatte 5 ccm einer 1% Y-Lösung intraven. (Ohrvene) erhalten und erhielt 10 Min. darauf auf dem gleichen Wege 0,15 gr. Avertin in 2 bis 3 ccm Aether. Die gleichzeitige Einspritzung von Av. und Y-Stoff gab nur Versager (exp.Teil 13-16).

Meine Theorie, dass Adrenalin oder obgenanntes Vorprodukt genetischen Zusammenhang mit dem Entgiftungsmechanismus besitzen, wird gestützt durch die Beobachtung von Eichholtz (8), dass "nebennierenexstiepierte Tiere erhebliche Verlängerungen der Entgiftungszeiten aufweisen". Weitere Versuche in dieser Richtung erscheinen aus klinischen Gründen durchaus angezeigt.

Entgiftungsversuche mittels Hypophysenextrakten, sowie Phlorrhizin.

Von diesem Punkte aus führte der Weg zur Einwirkung von Hypophysenextrakten auf das Avertin-Tier; denn der Einfluss solcher auf dem Kohlehydratstoffwechsel im Sinne von Blutzuckersteigerungen und anschliessendem "hypophysären Diabetes" schien, entgegen dem Skeptizismus von Trendelenburg (36) gesichert und beachtenswert. Die Angriffspunkte der Hormone des Hinterlappens machten ja ruhig gegenüber denen der Adrenalinkörper in mancher Hinsicht differieren. Zur Anwendung kamen: Hypophysin (Hoechst) sowie Pituitrin, welch beide selbst in ganz grossen Dosen vom nichtträchtigen Kaninchen ausgezeichnet vertragen wurden. Ausser der blutdrucksteigernden Wirkung, die bei dieser Gelegenheit nachentdeckt wurde (Russtrommelkurve) und einem deutlichen glykosurischen Effekt, fehlte jeder Erfolg bezüglich einer Entgiftung (exp.Teil 17 bis 24).

Ein Versuch mit Phlorrhizin, um auf dem Wege eines "renalen Diabetes" das Avertin zu eliminieren, ergab wiederum die Unmöglichkeit, einmal verankertes Avertin prompt zu entgiften. Erfahrungen über das Methylglyoxal (37), das durch zentralnervöse Reizung das Glykogen mobilisiert, im Sinne eines chemischen Zuckerstiches, sowie mit Glutathion (38) besitze ich nicht.

Hexamethylentetramin als Antidot.

Als ultima ratio verwandte ich das, im Kriege so bewährte Willstätter'sche Urotropin. Sein Molekül zeigt eine seltene Avidität hoch-

toxischer, halogenisierte Kampfgase abzubinden. Sowohl dem einen Molekül, aus Avertin leicht abspaltbarem BrH, wie evtl. gebildetem Dibromacetaldehyd, mochte es als Rezeptor dienen.

In 40 % Lösung, ähnlich wie beim Menschen, dem avertinisierten Kaninchen injiziert, bewirkte es zwar keine Verkürzung der Narkosezeit, wohl aber nach Überwindung leichter Hypertoniekrämpfe, eine ganz vorzügliche, lang dauernde Durchatmung (4 bis 5 mal grössere Frequenz und Tiefe als bei der Kontrolle). (Exp.Teil 11 bis 12).

Schlussfolgerungen:

Da somit keinerlei Beeinflussung der einmal eingetretenen Avertinnarkose stattfindet, so resultiert daraus nicht nur eine ausserordentliche Resorptionsgeschwindigkeit des Avertins (rektal wie subcutan), sondern auch eine prompte Verankerung an einer circumskripten Stelle im Zentralnervensystem. Wahrscheinlich ist diese Bindung stärker als eine blosse Adsorption durch Betätigung von chem. Partialvalenzen des Moleküls, wofür der lange Nachschlaf spricht. Nur langsam löst es der Blutstrom unter Ausscheidung und Entgiftung aus dieser Bindung. Das Fehlschlagen obiger Entgiftungsversuche dürfte wohl darauf zurückzuführen sein, dass sicher nicht alles Avertin als Gluk.Säure-Paarling ausgeschieden wird und andererseits es weniger auf das Angebot von Gluk.Säure und Zucker, selbst solchem aus Leberglykogen hormonal erzeugtem ankommt, sondern auf den Kupplungsvorgang an sich. (38). Vielleicht liegt eine Gleichgewichtsstörung der synthetisch wirkenden Leberesterasen (Lipasen) vor. Die Paarungsfähigkeit der Leber (im Durchleitungsversuche) etwa beim Kampfer, im Vergleiche zum Av. kinetisch und quantitativ zu verfolgen, wäre zur definitiven Klärung von grösster Bedeutung. Wahrscheinlich wird auch ein kachektischer, glykogenarmer Organismus, wie auch das Hungertier, wegen der Erschwerung der Entgiftung stärker auf das Avertin ansprechen d.h. längere und tiefere Narkosen aufweisen.

C. Symptomatische Beeinflussung der Avertin-Narkose-Komplikationen.

Manche der vorausgegangenen Befunde mit Hypophysin, Stryphnon, liessen für das Problem der Narkosezwischenfälle eine praktische Auswertung erhoffen. Der supreme, lebensrettende Lungenventilationseffekt der CO_2, dem "Hormon der Atmung" nach Henderson und Hoggard, sowie A. Loewy (40), hatte damals kaum praktische Beachtung gefunden. Die Atmungsverlangsamung und ihr Verflachen, das sich manchmal bis zu bedrohlichsten Asphyxien steigert, sowie die deutlich ausgeprägte Blutdrucksenkung durch Vasomotorenparese, selbst bei der Avertin-Normal-Narkose, sind klinisch wie tierexperimentell immer wieder bestätigt worden. Die klinische Nottherapie bekämpfte diese individuell nuancierten Komplikationen mit Koffein, Kampfer, Hexeton, später Lobelin, die schwersten Fälle von Avertinkollaps mittels künstlicher Atmung und CO_2, freilich letztere oft vergeblich.

Das Atropin und Lobelin in der Avertinnarkose.

Zur pharmakodynamischen Beeinflussung der zwei Avertinnoxen (Atmung und Kreislauf) verwandte ich aus dem Arsenal der wirksamen Substanzen zunächst zur zentralen Erregung des narkosegeschädigten Respirationsapparats das Atropin, zur Lähmung der motorischen Vagusendigungen in der Bronchialmuskulatur das Lobelin.

Über die antagonische Beeinflussung der Atmung durch Morphin und Atropin haben Vollmer (41), über die Wirkung des Atropins bei Narkosevergiftungen (Chloral etc.) Husemann (42) berichtet.

Gibt man einem Avertinkaninchen intravenös 25 mg pro kg Atropinsulfat auf der Höhe der Narkose, so wird durch den Vaguseffekt das Atemvolumen kräftig und lange vergrössert. Im Falle des Lobelins habe ich stets eine, unter Blutdrucksenkung einhergehende, weniger anhal-

tende Atmungsbeeinflussung (Erhöhung der Frequenz und Tiefe) gesehen (exp.Teil 25). Mit kleinsten Strychnin- und Apomorphinmengen (43), die ebenfalls günstige Wirkungen versprechen, wurden keine Versuche gemacht.

Avertin und Stryphnon.

Am erfreulichsten verliefen die Experimente mit Stryphnon (exp. Teil 26), dessen peripher angreifende, sympathisch bedingte Vasokonstriktion nicht nur die Umlagerung des Blutes aus dem Splanchnicusgebiete, in allen Phasen der Narkose wirkungsvollst betätigt, sondern gleichzeitig die dilatatorischen Nervenenden der Bronchialmuskulatur mächtig erregt und dabei ein vorzügliches, direkt wie indirekt angreifendes Herzmittel darstellt. Nicht einmal sein Verwandter, das Adrenalin, reicht wegen seiner kürzeren Wirkung und grösseren Toxizität an diese Verbindung heran!

Unmittelbar nach der Einspritzung von Y steigt der, bis auf 40 mm gesunkene Blutdruck auf und über die Norm, während gleichzeitig die Atmung zunächst ganz klein wird, um nach wenigen Sekunden eine beträchtliche Amplitude zu gewinnen. Der Atmungseffekt überdauert die Blutdruckwirkung um ein Bedeutendes. Versuch 3 beweist, dass dieses Keton nicht zu unterschätzen ist, denn das, in Avertin-Asphyxie befindliche Kaninchen konnte durch 6 ccm einer 1% Y-Lösung ohne künstliche Atmung und Herzmassage zum Anspringen der Atmung gebracht werden.

Der Ventilationseffekt und mit ihm zum Teil auch der Kreislauf lässt sich ohne Gefährdung des Tieres in dreifacher Weise steigern:

Verwertung des Synergismus durch Kombination von Zusatzstoffen.

1) Die erneute und periodisch wiederholte intravenöse Injektion einer 1 % Stryphnonlösung in die Ohrvene oder Vena saphena lässt bei vorzüglicher Atmung den Blutdruck um die normale Mittellage pendeln, am besten unter Verwendung einer Lampert'schen Infusionsuhr (exp.Teil 27).

2) Ephedrin (44) und Hypophysin, wirken synergetisch, indem sie den gesunkenen Blutdruck wie Stryphnon heben und gleichzeitig den Gesamteffekt verlängern, während der positive Atmungseffekt des Lobelins (nach Stryphnon) stets mit einer entsprechenden Blutdrucksenkung einhergeht. (Exp.Teil 28/29).

3) Die Vorbehandlung der Tiere mit Digitaliskörpern, seien es nun Genine von langsamer Kumulationswirkung (Digipurat, Digitalysat, Digalen) oder solche vom prompten Effekt des Strophanthins (exp.Teil 30), übt eine enorme sensibilisierende Wirkung auf die Atmung des Avertintiers aus. Die Digitaliskörper scheinen dabei mehr im Sinne einer Vagusreizung zu wirken, während Strophantin einen abnehmenden Effekt zeigt.

Folgerungen:

Handelt es sich um die Erzielung einer raschen, wenn auch kürzeren Wirkung, so lassen sich obengenannte Genine in der Combination mit dem vasotonischen, neurochemischen Effekte des Stryphnons beim Menschen weitgehend durch Cardiazol ersetzen. Zusammen mit H. Prof. Lebsche wurde bisher in zwei Fällen von schwerer Avertinsyncope beim Menschen durch Injektion in die Armvene ohne jeden Schaden die Atmung in Gang gebracht. (1 Ampulle Cardiazol + 1 cm 1% Y-Lösg. (0,01 gr.Stryphnon) + 2 Ampullen Hypophysin). Diese, sehr wirksame Therapie basierte auf vielfältigen klin. Erfahrungen meinerseits bei der Behandlung von Kreislaufstörungen (durch Peritonitiden, Septikämien), wobei intraven. Stryphnongabe (0,003 mg pro Kg intravenös; intramusk.: 0,02 - 0,05 mg) im Abstande von 30 bis 45 Min. combiniert mit Cardiazol + 5 % Calorose-Normosallösung die bedrohlichen Zustände in vielen Fällen wirksam zu bekämpfen gestatteten.

Gesamt - Ergebnisse:

1.) Es erscheint nicht möglich, die Avertin-Narkose beim Tiere mittels intravenöser Glukuronsäure- und Zuckerinfusionen wesentlich zu beeinflussen. Irgendwelche beträchtlichere Verkürzungen der Narkosedauer durch Mobilisierung des Leberglykogens mit Hilfe von Adrenalin, Methylamino-acetobrenzcatechin (= Stryphnon), durch Erzeugung eines hypophysären oder renalen Diabetes, konnten nicht beobachtet werden. Selbst hohe Dosen Hexamethylentetramin zeigten lediglich einen symptomatischen ventilatorischen Effekt. Eine kausale Entgiftung ist somit bei der raschen und festen Verankerung des Avertins seitens des Zentral-Nervensystems kaum und wenn, wohl nur prophylaktisch möglich.

2.) Das erstmalige Studium der pharmakodynamischen Beeinflussung der Avertin-Narkose und ihrer Komplikationen hat den Nachweis erbracht, dass die Vasomotorik und Atmung, vorzüglich und in jeder Phase der Narkose durch Stryphnon, Hypophysenpräparate und Ephedrin positiv beeinflussbar sind, desgleichen durch Adrenalin und Atropin.

3.) Genine (Digitalisstoffe) wie ferner auch das Cardiazol, wirken in Kombination mit Stryphnon, Hypophysenpräparaten und auch Lobelin im Sinne einer bedeutenden Wirkungspotenzierung.

4.) Nach den klinischen Erfahrungen hat sich die Vergesellschaftung der unter 3 genannten Mittel auch am Menschen bei schweren Avertinkollapsen bewährt, wie ja aus meinen früheren Erfahrungen bei peritonealen Gefässlähmungen und daraus resultierenden Kreislaufschwächen zu erwarten war.

Experimenteller Teil.

Versuche zur Frage der Entgiftung (Conf.Tabelle I)

Bei den Versuchen 1 bis 10 inkl.: 0,5 gr. Avertin pro kg unter die Bauchdecken. Bei den Versuchen 11 und 12: 0,5 gr rectal. - Nur bei den Versuchen 3 und 4 hat das Versuchstier 0,65 pro kg unter die Bauchdecken erhalten. Im Vers. 4 keine Komplikation, im Vers. 3 schwere Asphyxie, Rettung des Tieres durch intrav. Infusion von 6 ccm einer 1 % Stryphnonlösung. Bei dem Vers. 11 traten unmittelbar im Anschluss an die Injekt. Hypertoniekrämpfe auf (amoniakalischer Typus der Atmung).

Die Harne 5 und 7 reduzierten in der Kälte Fehling'sche Lösg., aus dem Harn 5 wurden 4,36 gr. aus dem Harn 7: 9,21 gr Glukuronsre zurückgewonnen.

Die Blutzuckerwerte beim unvorbehandelten Kaninchen sind durchschnittlich: 88 bis 92 mg % (ausnahmsweise einmal 104). Das Versuchstier 292 (Vers. 11 und 12) zeigte vor der Narkose:

132 mg %, ½ Std. nach der Nark. 107 mg%, 1½ Std. nachher 121 mg%, 2 Std. nachher 135 mg% und 1½ Tage nach dem Vers. 152 mg% (aus 3 Proben). Es hat somit den Anschein, wie wenn durch die Avertinnarkose der Blutzuckerspiegel, vielleicht durch Entgiftungsvorgänge, sinken würde.

Die nachfolgende Versuchsserie wurde in der Weise gewonnen, dass die Tiere (Kaninchen) 3% körperwarme Av.-Lösg. unter die Bauchdecken gespritzt bekamen; 2 bis 3 solche Versuche fixierten so die individuelle Narkosedauer durch das Auftreten des Cornealreflexes. Im Hauptversuche wurde der Einfluss auf die intravenös (Ohrvenen) gespritzten Antidote untersucht.

Der Untersuchungsmodus war genau so bei den Ver. 13 bis 24 inkl. (Conf.Tabelle II). Die Tiere dieser Tabelle haben mit Ausnahme der Vers. 15 und 16, in welchen in toto 0,15 gr Av. in Aether gelöst intrav. gespritzt wurden, 0,5 gr pro kg in wässriger Lösg. unter die Bauchdecke erhalten.

Urinuntersuchungen sind bei Versuchsserie II nicht ausgeführt worden.

TABELLE I:

Vers. Nr.	Kaninchen Nr.	Gewicht in gr	Normale Narkose Zeit	Narkosezeit nach Antidot	Antidot
			Minuten		
1	364	2750	105	90	50ccm 20% Calorose Io Min. vor Avertin intraven.
2	364	2750	105	--	
3	113	3000	132	138	50ccm 20% Calorose 5 Min. vor Avert. intraven.
4	113	3000	132	--	
5	279	2400	70	63	4 gr Glukuronsäure als Natriumsalz kurz n.Av.
6	279	2400	70	--	
7	113	3000	84	70	10 gr Glukuronsäure als Natr.Salz 15 Min.n.Avert.
8	113	3000	84	--	
9	364	2750	59	50	10ccm 45% Lsg.v.Galactu-ronsaur.Natr.15 M.n.Av.
10	364	2750	59	--	
11	292	3000	44	68	30 ccm 40% Urotropinlsg. 10 Min.n.Avert.
12	292	3000	44	--	

TABELLE II:

Entgift.Vers. mittels Stryphnon, Hypophysenextrakten u. Phlorrhizin.

Vers. Nr.	Kaninchen Nr.	Gewicht in gr.	Normale Narkose Zeit	Narkose-zeit nach Antidot	Antidot
			Minuten		
13	94	2800	71	80	6 ccm 1 % Stryphnon
14	94	2800	71	--	
15	278	2400	fehlt	keine Nark.	5 ccm 1% Stryphnonlsg. 10 Min. vorher
16	278	2400			
17	94	2800	71	69	3 Amp.Hypophysin Hoechst 10 Min.n.Avertininjekt.
18	94	2800	71	--	
19	150	2600	75	86	3 Amp.Pituitrin 10 Min. n.Avertininjekt.
20	150	2600	75	--	
21	150	2600	75	80	6 Amp.Hypophysin 10 Min. vorher (prophylaktisch)
22	150	2600	75	--	
23	150	2600	75	63	2 ccm 1% Phlorrhizinlsg. 10 Min.n.Avertininjekt.
24	150	2600	75	--	

Versuchsanordnung:

Die folgenden Versuche, über deren Russtrommelkurven bereits im allgemeinen Teil berichtet wurde, fanden derart statt, dass das Tier in leichter Aethernarkose aufgebunden, tracheotomiert und mit Carotiskanüle versehen wurde. Fast alle erhielten pro kg 0,5 gr Av. unter die Brust- und Bauchhaut. Die Infusion der Präparate erfolgte generell in die Ohrvene, einige Male in die Vena saphena.

Versuch 25 (Lobelin + Y):
Tier 405 (Gewicht: 3250 gr) erhält 20 Min. nach Narkosebeginn 1 ccm conz. Lobelinlösg. (0,01 gr) NB: Diese Menge ist unverdünnt die sichere letale Dosis. 2 Amp. à 0,01 gr auf 100 ccm H20 gaben eine Lösg., von der 5 bis 10 ccm ohne weiteres vertragen wurden.
Tier 409 (Gew. 3500 gr) erhält mitten in der Av.-Narkose 1 mg Reinalkaloid, kurz vorher 4 ccm Stryphnon.

Versuch 26 (Avertin und Stryphnon):
Tier 309 (Gew. 2500 gr) zeigt zunächst den normalen Blutdruck, nach Av.-Einverleibung 15 Min. später: 80 mm, 20 Min. nach Vers.-Beginn 60 bis 58 mm und 30 Min. später 50 mm. Dann wurden 6 ccm Y gespritzt, worauf der Blutdruck sofort auf 105 mm stieg, die Atemfrequenz: 28 pro Min. Der Atmungseffekt hielt fast ½ Std. an.

Versuch 27 (Pendlungsversuch mit Stryphnonlösung):
Dem Tier 405 von 3250 gr Gew. wurden kleine Mengen Stryphnonlösg. immer dann gegeben, wenn sein Blutdruck zu sinken anfing. Dadurch entstand die bereits erwähnte Pendelung um eine Mittellage (seitens des Blutdrucks) und zunehmende Verbesserung der Atmung.

Versuch 28 (Ephedrin nach Stryphnon):
Tier 407 (Gew. 2750 gr) erhielt im Moment des grössten Blutdruckminimums 1 Amp. Ephetonin.

Versuch 29 (Hypophysin nach Stryphnon):
Versuchstier 405 (Gew. 3250 gr) wurde dabei verwendet.

Versuch 30 (Strophanthin nach Stryphnon):
Versuchstier 155 (Gew. 3150 gr) erhielt intraven. 5 ccm einer 0,025 mg enthaltenden Strophanthinlösg. Dann etwa 10 Min. später das Stryphnon in üblicher Konzentration (1 % Lösg.).

Versuch 31 (Stryphnon nach Cardiazol):
Tier 177 (Gew. 2800 gr) erhielt ungefähr gleichzeitig 5 mg Cardiazol und 4 ccm der 1 % Stryphnonlösg. Wie die Kurven zeigen, sind die Durchatmungseffekte vom Versuch 30 und 31 die grössten und nachhaltigsten der ganzen Serie.

-.-.-.-.-

LITERATUR-NACHWEIS:

PUBLIKATIONEN über AVERTIN: (1 bis 20)

(1) Münchner Medizin.Wochenschrift 1927 - No 15 pag 630

(2) " " " 1927 - No 20 pag 849

(3) Monatsschrift f.Geburtshilfe u. Gynäkologie Bd. LXXVI 1927

(4) Centralblatt f. Chirurgie 1927 - No 17 - 54. Jahrgang

(5) " " " 1927 - No 49 - 54. Jahrgang

(6) " " " 1927 - No 28 - 55. Jahrgang

(7) " " " 1928 - No 1 - 55. Jahrgang

(8) Deutsche Medizin.Wochenschrift 1927 - No 17 - pag 710

(9) " " " 1927 - No 33 -

(10) " " " 1927 - No 22 -

(11) " " " 1927 - No 30 -

(12) " " " 1927 - No 17 -

(13) " " " 1927 - No 23 -

(14) Klinische Wochenschrift 1927 - No 39 - pag 1851-1852 Jahrgang 6

(15) Medizinische Klinik 1927 - No 17

(16) Centralblatt f. Gynäkol. 1928 - No 3

(17) " " " " 1927 - No 35 - 51. Jahrgang

(18) Narkose und Anästhesie 1928 - Heft 3

(19) Centralblatt f. Chirurgie 1927 - No 32

(20) Münchner Medizin.Wochenschrift 1928 - No 14 - 75. Jahrgang

(21) Tierärztl. Rundschau 1927 - No 47 - 33. Jahrgang pag 871 - 875

(22) Berzelius-Lehrb. d. Chemie Band 4 - pag. 376

(23) Reicherts & du Bois Reymonds Arch 1876 - pag 353

(24) Pflügers Archiv Band 12 - pag 142

(25) Liebig's Annalen Band 97 - pag 248

(26) Zeitschrift f. Physiol.Chemie Band 1 - pag 253

(27) " " " " " Band 1 - pag 247

(28) Berichte d. Deutsch. Chem.Ges. No 9 - pag 1389

(29) Zeitschrift f. Physiol. Chemie 13 - pag 12

(30) " " " " 3 - pag 254

(31) Berichte d. Deutschen Chem.Ges. Band 8 - pag 6625

(32) Zeitschrift f. Physiol.Chemie Band 6 - pag 250

(33) Biochem. Zeitschrift 1924 - 152 - pag 276

(34) Hoppe - Seyler 1909 - 61 - pag 95

(35) Berichte d. Deutschen Chem. Ges. No 26 - pag 2405

(36) Ergebnisse d. Physiol. 1926 - 364 -

(37) Archiv f.Exper.Pharmakologie u. Pathologie 1927 - 127 -

(38) " " " " " " 1927 - 122 - pag 82

(39) Zeitschrift f.Physiol.Chemie 1904 - 42 - pag 149

(40) Pflüger's Archiv 1890 - Band 47 - pag 601

(41) Archiv f.experiment.Pathologie u. Pharmakol. 1892 - Bd.30 - pag 385

(42) " " " " " " 1877 - Bd. 6 - pag 443

(43) " " " " " " 1873 - Bd. 2 - pag 254

(44) Journal of Pharm. and exper. Th. 1924 - Bd.24 -

-.-.-.-.-